

REVISIÓN

Pectina: Usos Farmacéuticos y Aplicaciones Terapéuticas

Pseidy Luz Mamani Crispín¹, Roberto Ruiz Caro¹, M^a Dolores Veiga^{1,2*}

¹Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Plaza Ramón y Cajal s/n, 28040-Madrid, España.²Unidad de Biotransformaciones Industriales, Parque Científico de Madrid PTM, 28760-Tres Cantos, Madrid, España. Recibido el 31 de octubre de 2011.

e-mail: mdveiga@farm.ucm.es

RESUMEN

La pectina es un polisacárido de origen vegetal que posee excelentes características de gelificación, y biocompatibilidad, por lo que ha sido ampliamente estudiada como excipiente en diversas formas farmacéuticas para modular la liberación de moléculas activas. La pectina permanece intacta en la parte alta del tracto gastrointestinal, y sólo es degradada por la microflora del colon. Por tal motivo, se ha incluido en esta revisión el desarrollo de diferentes formulaciones de liberación colónica de fármacos basadas en este polisacárido para tratar afecciones locales como el cáncer de colon y la enfermedad de Crohn. También se incluyen diversos estudios acerca de aplicaciones terapéuticas de la pectina como coadyuvante en diferentes patologías digestivas como el reflujo gastroesofágico y la diarrea persistente. El efecto que, sobre los niveles de glucosa, insulina y lípidos en plasma, puede tener una dieta rica en pectina es así mismo analizado.

Palabras clave: Pectina; Liberación controlada; Liberación colónica; Aplicaciones terapéuticas.

ABSTRACT

Pectin: Pharmaceutical and Therapeutic Uses

Pectin is a polysaccharide of vegetarian origin, combining both excellent gelation and biocompatibility characteristics, and thus has been widely studied as an excipient in different pharmaceutical forms in order to modulate the release of active molecules. Pectin remains intact in the upper gastrointestinal tract and only gets degraded by colonic micro-flora. Hence, different formulations based on this polysaccharide, which have been developed to target drugs to the colon and treat local affections like colon cancer and Crohn's disease, were included in this review. Also, different studies on therapeutic uses of pectin as an adjuvant in various digestive pathologies such as the gastro-esophageal reflux and persistent diarrhea have been discussed. The effects of a rich pectin-diet over the glucose, insulin and lipid plasma levels are also commented.

Key words: Pectin; Controlled delivery; Colonic delivery; Therapeutic uses.

1. INTRODUCCIÓN

La pectina es una mezcla compleja de polisacáridos que constituye aproximadamente un tercio de las paredes celulares de las plantas superiores. En los últimos años ha adquirido gran interés pues sus aplicaciones pueden ser muy diversas en base a sus parámetros físico-químicos y a su biodegradabilidad. Se extrae de cáscaras de cítricos y de pulpa de manzana en condiciones ligeramente ácidas (1). Fuentes alternativas para la obtención de pectina son los residuos provenientes de la industria azucarera (remolacha), aceitera (semillas de girasol), etc (2).

Desde el punto de vista químico la pectina está compuesta por una cadena lineal de restos de ácido α -(1,4)-D-galacturónico cuyos grupos carboxílicos se encuentran parcialmente metoxilados (Figura 1) (3). Debido a la complejidad de su estructura el peso molecular de la pectina está comprendido entre 50.000 y 180.000 daltons (4). En un medio con pH neutro las cadenas de este polisacárido se encuentran cargadas negativamente y su pKa es aproximadamente 3,5 (5).

Las pectinas se dividen en dos grupos principales, en función de su grado de esterificación, clasificándolas en: pectinas de alto grado de metoxilación (HM), pectinas de bajo grado de metoxilación (LM) y en otras sustancias pécticas como las pectinas desmetiladas o moléculas amidadas (5). Las pectinas HM presentan valores de metoxilación comprendidos entre el 60 y 75%, mientras que este valor disminuye hasta un 20-40% en las pectinas LM. Esta diferencia en el grado de metoxilación influye directamente en la capacidad formadora de geles de cada

pectina. Así, las pectinas HM requieren un intervalo de pH próximo a 3 para formar geles, son en general solubles en agua caliente y deben contener un agente dispersante, como la dextrosa, para evitar la formación de grumos durante el proceso de gelificación. Por el contrario, las pectinas LM producen geles independientemente del pH del medio, pero requieren la presencia de una cantidad controlada de iones calcio u otros cationes divalentes, por lo cual son de mayor interés que las pectinas HM para su empleo en tecnología farmacéutica (7).

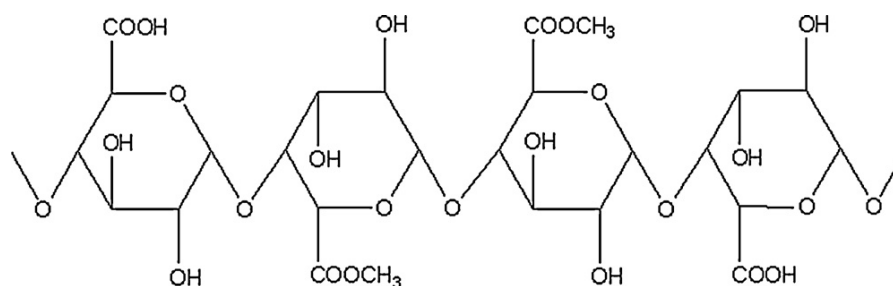


Figura 1.- Estructura química de la pectina (6)

Así mismo, pueden utilizarse en tratamientos de reducción de peso, ya que su ingesta provoca una sensación de saciedad, por su gran capacidad para absorber líquidos, reduciendo de este modo el consumo de alimentos por parte de los individuos (8).

2. USOS FARMACÉUTICOS

La pectina se encuentra inscrita en la FDA como un aditivo seguro sin límites de consumo diario (9), por lo que ha sido ampliamente utilizada como excipiente en la formulación de comprimidos matriciales, geles, cubiertas de formas farmacéuticas, etc.

Kubo y colaboradores (10, 11) han desarrollado formulaciones de pectina, con capacidad de gelificar “in situ”, para liberación sostenida de fármacos. Así, se han utilizado diferentes soluciones acuosas diluidas de pectina LM con cationes calcio, para favorecer la complejación, como vehículo para la administración de paracetamol o ambroxol, y se ha comprobado que permanecen en el estómago de rata, mostrando liberación sostenida de ambos fármacos durante períodos de 6 horas. Itoh y colaboradores (12) estudiaron el posible sinergismo entre pectina y xiloglucano en formulaciones diseñadas para obtener liberación sostenida de paracetamol. Los resultados obtenidos mostraron que la presencia de pectina en la formulación mixta de pectina-xiloglucano es esencial para conseguir controlar la liberación del fármaco debido a la formación del gelificado “in situ”.

Éstas y otras investigaciones muestran que la combinación de pectina con iones divalentes puede utilizarse para optimizar el control de la liberación de fármacos en sistemas elaborados con pectina, así como para ajustar la velocidad de liberación del principio activo. También se ha observado que incrementando la cantidad de iones divalentes en la formulación se produce un mayor grado de reticulación y agregación en el sistema (4). Sin embargo, un exceso de iones calcio origina un fenómeno de pre-gelificación que provoca una mayor velocidad de liberación del fármaco (5), concluyéndose que la cantidad óptima de iones calcio se encuentra entre 15 y 30 mg por gramo de pectina LM (13).

Los hidrogeles formados con polímeros naturales absorben y retienen grandes cantidades de agua y forman un material blando en contacto con los fluidos acuosos del organismo, lo cual contribuye a la biodegradabilidad y biocompatibilidad de este material. Considerando estas características Mishra y colaboradores (14) han desarrollado hidrogeles de pectina/polivinil pirrolidona (PVP) utilizando como agente reticulante el glutaraldehído. Los resultados obtenidos mostraron que se produce una interacción por enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilo de la pectina y los carboxilos de la PVP. Este hidrogel presenta hinchamiento pH-dependiente, que a su vez controla la liberación del fármaco modelo (ácido salicílico). Por otro lado, los ensayos de viabilidad sobre células del melanoma murino B16 mostraron que todos los hidrogeles de pectina/PVP estudiados no producen ningún efecto citotóxico significativo en estas células, lo que pone de manifiesto su biocompatibilidad. Los resultados permiten concluir que los hidrogeles elaborados con pectina/PVP son candidatos prometedores para diferentes aplicaciones biomédicas. Posteriormente, estos mismos autores desarrollaron hidrogeles, en medio ácido, a partir de una pectina modificada químicamente con etanolamida, utilizando como agente reticulante el glutaraldehído. El hidrogel obtenido resultó biocompatible y capaz de liberar por difusión el fármaco modelo (ácido salicílico), por lo que los autores consideran que esta membrana puede ser estudiada como sistema transdérmico de liberación de fármacos o como material de apósito para heridas (15).

Se ha investigado la capacidad que tiene la pectina como vehículo en sistemas de transferencia génica no viral debido a que es un compuesto biodegradable y de baja citotoxicidad e inmunogenicidad. Así, Katav y colaboradores (16) han desarrollado sistemas para vehiculizar genes a partir de pectina modificada químicamente. La pectina se modificó con diferentes grupos aminos cargados positivamente a pH fisiológico, las cuales se complejaron con DNA de plásmidos. Los resultados obtenidos mostraron que todas las pectinas modificadas fueron capaces de formar complejos con el DNA de plásmido. Sin embargo, la eficacia de complejación y transfección del sistema se vio influenciada por el tipo de grupo amino utilizado en cada modificación, observándose que el

mejor fue el de Pectina-NH₂-Q (Q=N+(CH₃)₃). Así mismo, se observó que el peso molecular de la pectina condicionaba la interacción con el DNA y la estabilidad del complejo aumenta con el peso molecular del polímero. Estos resultados ponen de manifiesto que la pectina modificada resultó un vehículo prometedor y atractivo para ser aplicado en transferencia génica no viral.

Algunos polisacáridos naturales de origen vegetal y bacteriano están involucrados en el crecimiento de organismos y en la diferenciación intercelular por la regulación del intercambio iónico en la superficie celular. Además son capaces de proteger organismo vivos al actuar como una barrera frente a las agresiones externas. Se han ensayado microesferas de pectina y pectina-RGD (pectina modificada con la secuencia Arg-Gly-Asp) como vehículo de células capaces de estimular la formación de tejido óseo. Los preosteoblastos inmovilizados en ambos tipos de microesferas mantenían una viabilidad constante de hasta 29 días y eran capaces de diferenciarse. El péptido RGD en la estructura de la pectina mejoraba la adhesión celular y su proliferación dentro de la microesfera, además no sólo las células crecían en el interior, sino que eran capaces de salir de la microesfera y organizar estructuras tridimensionales produciendo una matriz extracelular mineralizada. Estos prometedores resultados sugieren que la pectina puede ser utilizada como un vehículo celular inyectable para regenerar el tejido óseo (17).

Dentro de las formulaciones de liberación controlada de fármacos, que se administran por vía oral, están adquiriendo gran interés para los investigadores las formulaciones de liberación colónica, las cuales pueden resultar ventajosas para la administración por vía oral de péptidos y otros fármacos, que se degradarían en la zona alta del digestivo, o como medio de vehiculizar fármacos que deban actuar en la zona colónica para el tratamiento de cáncer de colon, enfermedad de colon irritable, enfermedad de Crohn, etc.

La pectina, como otros polisacáridos, es capaz de atravesar de forma inalterada la mayor parte del tracto digestivo, pero al alcanzar el colon va a sufrir una biodegradación específica por las enzimas producidas por las bacterias que forman parte de la flora colónica. Estas enzimas fermentan la pectina originando gases como hidrogeno, dióxido de carbono y metano, y ácidos grasos de cadena corta (acetato, propionato, butirato, lactato), los cuales ejercen un efecto protector frente a desórdenes intestinales agudos o crónicos (18).

Rubinstein y colaboradores (19), desarrollaron comprimidos matriciales de pectinato de calcio como vehículo para la liberación colónica de fármacos insolubles. Evaluaron la liberación de indometacina a partir de estos comprimidos en medios con diferentes valores de pH (desde 3,5 a 7,0) en presencia o ausencia de enzimas pectinolíticas, contenido fecal de ratas y *Bacteroides ovatus*. Los

resultados obtenidos mostraron que las matrices elaboradas con pectinato cálcico sufren degradación por las enzimas pectinolíticas o bacterias presentes en los diferentes medios, ocasionando una liberación total del fármaco al cabo de 2 horas en presencia de enzimas pectinolíticas (120 FDU/mL), 6 horas en presencia de *B. ovatus* y una liberación más lenta cuando el medio de disolución contiene restos fecales de ratas. Sin embargo, en todos los casos la liberación de indometacina fue superior a la obtenida cuando el ensayo se desarrollaba en medio sin estos agentes capaces de degradar la pectina. Así mismo, se observó que el pH del medio afecta a la liberación de indometacina debido a la solubilidad pH-dependiente del fármaco (insoluble a pH 3,5 y 6,2 y escasamente soluble a pH 7).

Considerando que la liberación de fármacos hidrosolubles a partir de matrices se produce tanto por simple difusión como por erosión de la matriz, diversos investigadores han estudiado formulaciones elaboradas con pectina o pectinato cálcico, como excipiente potencial para lograr la liberación colónica de fármacos hidrosolubles. Así, Ashford y colaboradores (20) han desarrollado matrices de fluoresceína (modelo de sustancia hidrosoluble) recubiertas con pectinas de diferentes grados de metoxilación, utilizando la técnica de recubrimiento por compresión para proteger la fluoresceína sódica que se encuentra en el núcleo y así asegurar su liberación en el colon. Los resultados obtenidos en los estudios in vitro mostraron que los comprimidos que se elaboraron con pectina HM (70% metoxilación) resultaron los más adecuados para conseguir una liberación colónica, ya que después de 5 horas de ensayo de disolución (2h en HCl 0,1M y 3h en medio de pH 7,4) se observó que el núcleo estaba seco y que la liberación de la fluoresceína sólo se produjo cuando en el medio de disolución había enzimas pectinolíticas. Los resultados in vivo, usando escintigrafía gamma en voluntarios, confirmaron los resultados in vitro, ya que en todos los casos las imágenes obtenidas mostraron que el comprimido se desintegra al llegar al colon ascendente.

Posteriormente, Rubinstein y colaboradores (21) estudiaron la utilidad de la técnica de recubrimiento por compresión para controlar la liberación de dos fármacos de diferentes solubilidades (indometacina e insulina) en la región del colon, utilizando pectinato de calcio como excipiente en la obtención de comprimidos matriciales y también como elemento formador de la cubierta. Los resultados in vitro mostraron que en el caso de la indometacina tanto los comprimidos matriciales como los comprimidos matriciales recubiertos permanecían inalterados en el medio que simulaba la parte alta del digestivo, pero al ponerlos en contacto con fluido intestinal simulado con enzimas pectinolíticas liberaban rápidamente el fármaco. En el caso de la insulina los ensayos realizados in vivo en perros demostraban una liberación prematura de la insulina incluso en la matriz recubierta. A partir de estos resultados los autores concluyeron que la

técnica de recubrimiento por compresión para obtener liberación colónica sólo es útil en el caso de fármacos poco hidrosolubles.

Prosiguiendo con el estudio del proceso de recubrimiento con pectina para la obtención de comprimidos de liberación colónica de fármacos, Wakerly y colaboradores (22) desarrollaron una película de recubrimiento a partir de una dispersión acuosa de pectina/etilcelulosa, para controlar la velocidad de liberación de paracetamol y conseguir una formulación de liberación en el colon. Los resultados obtenidos mostraron una menor velocidad de liberación del fármaco cuanto mayor era la cantidad de etilcelulosa en la película, y cuanto mayor era el grosor de la capa de recubrimiento, demostrando de esta forma que la combinación de pectina/etilcelulosa puede proporcionar la protección necesaria al sistema en la parte superior del tracto gastrointestinal, permitiendo la degradación específica de la pectina por las enzimas de la flora colónica.

Dado que la pectina por sí sola no resulta en todos los casos totalmente eficaz para conseguir formulaciones capaces de alcanzar de forma inalterada el colon, algunos autores han recurrido a formulaciones matriciales de pectina recubiertas con polímeros con solubilidad pH-dependiente que protejan la matriz de pectina durante su recorrido por la zona alta del digestivo (4). Así, Mura y colaboradores (23) desarrollaron comprimidos con diferentes pectinas recubiertos con Eudragit® S100 con el fin de conseguir una liberación colónica de teofilina. Para mejorar las características de compresión de la pectinas se prepararon mezclas físicas con Emdex® (dextratos hidrosolubles). Los resultados pusieron de manifiesto que en todos los casos el recubrimiento con Eudragit® S100 permite mantener inalterada la formulación durante las 4 primeras horas del ensayo (2 h a pH 1,1 y 2 h a pH 6,8) para posteriormente, en el medio con pH 7,4, y en presencia de enzimas pectinolíticas, liberar el 100% del fármaco en un tiempo máximo de 4 horas, no teniendo incidencia el tipo de pectina utilizada (amidada y de alto y bajo grado de metoxilación).

Das y colaboradores (24) obtuvieron cesión sostenida de resveratrol a partir de micropartículas de pectinato de zinc, observando que las concentraciones del catión zinc y el tiempo de reticulación condicionaban la fuerza del gel formado y su capacidad para controlar la cesión del fármaco vehiculizado. Por otro lado, se observó que la mejor condición de secado para estas formulaciones es en estufa a 37 °C, ya que el proceso de liofilización produce formulaciones porosas que liberan de forma rápida el resveratrol. Posteriormente, estos mismos autores estudiaron la interacción que se produce entre los grupos carboxílicos de la pectina (-) y los grupos amino del quitosano (+), con el fin de obtener un gel más resistente capaz de permitir la liberación del resveratrol en el colon. Los resultados mostraron que el pH de la solución reticulante, solución de acetato de zinc con quitosano, tiene gran influencia en la velocidad de liberación del fármaco, concluyéndose que

cuanto menor es el pH de la solución mejor es el proceso de reticulación. Así mismo, se encontró que la concentración de quitosano afecta directamente a la liberación del fármaco. Así, a mayor concentración de quitosano (1%) menor velocidad de liberación (< 8% de fármaco liberado después de 5 h de ensayo), siendo necesario un tiempo de reticulación de 120 min para formar una matriz suficientemente fuerte capaz de prevenir la liberación del fármaco en el fluido intestinal simulado, pero sensible a la liberación total del resveratrol en fluido colónico. Los resultados in vivo confirmaron las observaciones in vitro, demostrando que la interacción pectina/quitosano/zinc permite obtener la liberación de resveratrol en la región del colon (25).

La pectina también se ha utilizado para formular fármacos usados en la terapia del cáncer de colon, como el 5-fluorouracilo (5-FU). Así, Dev y colaboradores (26) han estudiado la capacidad que tienen las matrices de pectina recubiertas con Eudragit S 100 para liberar el 5-FU en el colon. Los resultados obtenidos mostraron que esta formulación presenta un período de latencia de 4 horas, tiempo suficiente para que el sistema libere el fármaco en la zona colónica. Así mismo, los estudios de citotoxicidad realizados con una línea celular de cáncer de colon humano (HT29) mostraron que la presencia de pectina en la formulación reduce significativamente la CTC50% (Concentración de Citotoxicidad en Células), lo cual potenciaría la actividad de esta formulación en comparación a una formulación sin pectina.

Con el fin de reducir los efectos adversos que puede producir la administración de fármacos en formas farmacéuticas convencionales para el tratamiento del síndrome de intestino irritable u otras enfermedades del colon, y aumentar su eficacia, Chaudhary y colaboradores (27) han desarrollado comprimidos de diclomina clorhidrato y diclofenaco potásico con un doble recubrimiento: una primera capa formada por acetato de celulosa y pectina, y una segunda capa, más externa, formada por Eudragit L-100, para conseguir liberación sostenida en el colon de ambos fármacos. La cubierta de Eudragit L-100 protege la fórmula hasta su llegada al intestino donde se disuelve, quedando únicamente la cubierta formada por acetato de celulosa y pectina. Al alcanzar el comprimido la zona colónica se disuelve la pectina de la cubierta por la acción de la flora bacteriana del colon y se crean poros a través de los cuales ceden ambos fármacos de acuerdo con una cinética de orden cero, durante un período de tiempo de 24 horas. La metodología descrita puede resultar interesante para fabricar comprimidos osmóticos microporosos que incluyan fármacos útiles en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

En los últimos años se han publicado diversos estudios que muestran las propiedades muco-adhesivas de la pectina, suscitando gran interés en varios equipos de investigación. Así Takeda y colaboradores (28) han desarrollado

formulaciones de comprimidos bioadhesivos de pectina reticulada con calcio para la liberación sostenida de lactoferrina (B-LF) en la cavidad oral, con el fin de tratar inflamaciones crónicas de la mucosa oral. Los resultados obtenidos demuestran que la pectina con alto grado de esterificación es la que presenta mayor fuerza de bioadhesión y un mejor control en la liberación de lactoferrina, lo cual también está condicionado por la concentración de agente reticulante. Posteriormente, Wattanakorn y colaboradores (29) desarrollaron comprimidos mucoadhesivos de liberación sostenida de carbenoxolona, para el tratamiento de úlceras de la cavidad bucal. Los resultados mostraron que la adición de lactosa a la formulación, producía una pérdida en la bioadhesividad de los comprimidos elaborados con pectina de alto grado de esterificación. Sin embargo, los comprimidos que fueron elaborados con pectina de bajo grado de esterificación no se vieron afectados. Otras investigaciones han mostrado que las macromoléculas de pectina pueden difundir a través de la mucosa nasal y así los geles de pectina pueden regular la absorción de los fármacos que incorporan (30, 31). Esta capacidad se encuentra directamente relacionada con la concentración y los grupos funcionales que posea la pectina utilizada en la formulación. Entre las ventajas que presentan las formulaciones con pectina para la administración de fármacos por vía nasal destacan: la permanencia de la formulación en la cavidad nasal, debido a la formación de enlaces de hidrógeno y enlaces de van der Waals entre la pectina y la mucina de la mucosa; la exclusión total de disolventes orgánicos durante el proceso de elaboración del sistema; y la fácil incorporación del fármaco mediante diversos métodos físicos como la difusión, el mezclado y la encapsulación o co-precipitación (32).

Una gran parte de los pacientes con cáncer padecen dolor que, en múltiples ocasiones, cursa con la aparición de picos, que la administración oral de sulfato de morfina en formulaciones de liberación inmediata no consigue atenuar hasta que han transcurrido 60 minutos desde su administración. Con el fin de mejorar esta situación se han desarrollado formulaciones de fentanilo (más liposoluble que la morfina) vehiculizado en aerosoles de pectina para su administración por vía nasal (FPNS). El ensayo clínico desarrollado en 110 pacientes con cáncer que sufrían estos picos de dolor puso de manifiesto la eficacia de esta formulación, pues 10 minutos después de la administración, la disminución del dolor era clínicamente significativa (33). Estos resultados, junto con la buena aceptación y tolerancia nasal por parte de los pacientes (34), han permitido que la EMEA apruebe la comercialización del citrato de fentanilo formulado con pectina en solución para pulverización nasal, y esta formulación se ha registrado con el nombre de PecFent (35).

3. APLICACIONES TERAPÉUTICAS

En el año 1996 se publicó un trabajo en el que se ponía de manifiesto la actividad anticancerígena de una pectina modificada. La estructura ramificada de la pectina de cítricos se puede tratar y obtener así un compuesto de menor peso molecular rico en galactosa, que puede ayudar a retrasar la metástasis de las células cancerígenas porque se combina con sus grupos azúcares y bloquea las moléculas de lectina en la superficie de las células, que son las que favorecen la metástasis (36). Posteriormente Hayashi y colaboradores (37) estudiaron el efecto de la pectina de cítricos modificada (MCP) y un derivado de quercetina en la reducción del tamaño de tumores implantados en ratones. Los resultados mostraron que la administración diaria de ambos derivados naturales durante 20 días, producía una reducción en el tamaño de los tumores implantados, entre el 65% y el 70%, con una dosis de 1,6 mg/mL diarios. Este estudio fue el primero en evidenciar la actividad de MCP sobre el crecimiento de tumores primarios sólidos.

Existen en la bibliografía estudios que relacionan la aparición de cáncer de colon con la composición de la dieta en los que se asegura que una ingesta de fibra en la dieta diaria produciría un efecto protector frente al cáncer de colon. Así, se cree que la presencia de fibra en la dieta produciría una dilución del contenido de toxinas fecales, así como una disminución del tiempo de tránsito y un incremento en el peso de las heces, lo cual provocaría un descenso del riesgo de exposición que sufren las células del colon a potenciales mutágenos. Chen y colaboradores (38) realizaron estudios *in vitro* e *in vivo* para comparar los efectos de la celulosa y de otras fibras de la dieta (pectina, glucomanano e inulina) frente a la citotoxicidad y el daño genético celular producidos en el cáncer de colon. Los resultados obtenidos mostraron que la pectina y la inulina ejercen un fuerte efecto protector frente a la cito y genotoxicidad del agua fecal, en células Caco2. Así mismo, la presencia de pectina en la dieta diaria produce un elevado incremento en los ácidos grasos de cadena corta, los cuales a su vez están relacionados con la protección de las células de colon humano frente al daño genético. También se observa una reducción en los niveles de ácido biliar secundario que serían los causantes del daño genético y del estrés oxidativo que sufren las células del colon. Estos resultados sugieren que fibras como la pectina pueden ser consideradas como agentes quimiopreventivos frente al cáncer de colon.

Entre los usos terapéuticos atribuidos a la pectina y a otras fibras de la dieta está su capacidad para reducir el colesterol. El mecanismo por el que las fibras solubles reducen el colesterol se debería a un descenso en la absorción de colesterol en el intestino. Para solubilizar y absorber el colesterol en el intestino es necesaria la presencia de ácidos biliares. Al producirse la unión de éstos a las fibras solubles, se reduce la cantidad de ácidos biliares libres y, por lo tanto, se reduce la absorción del colesterol en el intestino (39). Recientemente se ha estudiado el

efecto de la pectina, celulosa y cromo en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, mediante ensayos en ratas, y los resultados obtenidos sugirieron que un suplemento de pectina y cromo en la dieta podría ser beneficioso para corregir ciertos problemas en el metabolismo de lípidos (40). Así mismo, Marounek y colaboradores (41) investigaron la acción de la pectina y algunos derivados (pectina amidada) como reguladores del colesterol y del metabolismo en animales; los resultados obtenidos concluyen que tanto la pectina como la pectina amidada producen una reducción en el peso de los animales que recibieron esta dieta en comparación con el grupo control. Sin embargo, al analizar el efecto de este polisacárido y sus derivados sobre los niveles séricos de colesterol HDL, se observó que la pectina con alto grado de amidación produce un descenso significativo del colesterol total en suero. Se observó que las pectinas de alto y bajo grado de amidación reducen significativamente la concentración de colesterol hepático y las grasas. Estos resultados sugieren que las pectinas amidadas (hidrofóbicas) alteran de forma significativa la homeostasis del colesterol, por lo cual se les podría atribuir un efecto hipocolesterolémico. Con el fin de evaluar el efecto de las pectinas de alto grado de metoxilación (HM) sobre los factores de riesgo cardiometabólicos, Sánchez y colaboradores (42) realizaron estudios *in vivo* utilizando ratas Zucker, por ser el mejor modelo experimental de obesidad genética, ya que estos animales presentan alteraciones similares a las que aparecen en el síndrome metabólico humano. Los resultados obtenidos demuestran que una dieta enriquecida en pectina HM produce una reducción en la glucemia, insulinemia y en los lípidos del plasma, así como una pérdida de peso de los animales tratados con esta dieta en comparación con el grupo control. Así mismo, los autores sugieren que es necesario estudios en humanos para asegurar que la pectina HM reduce los factores de riesgo cardiometabólicos.

Por otro lado, la pectina ha demostrado ser un compuesto capaz de mejorar la estructura de la mucosa del intestino, prolongar el tránsito intestinal, y actuar frente a procesos diarreicos, debido a que incrementa la solidez de las heces y mejora la reabsorción de agua en el colon (43). Así, Rabbani y colaboradores (44) realizaron un estudio clínico para evaluar el efecto del plátano verde y la pectina sobre la permeabilidad intestinal y la pérdida de fluidos en 57 niños con diarrea persistente. Los resultados mostraron que la presencia de pectina o plátano verde en la dieta es capaz de revertir las anomalías en la permeabilidad de la mucosa intestinal ocasionada por la diarrea persistente, esta mejora en la permeabilidad de la mucosa originó un aumento en la consistencia de las heces, así como la reducción del peso de las mismas. El efecto antidiarreico de ambos tratamientos podría deberse a la producción de compuestos como butirato, acetato y propionato, los cuales estimulan la absorción de sales y agua en el colon.

En busca de otras aplicaciones terapéuticas se han evaluado las actividades anticoagulantes y antitrombóticas, así como el efecto de sangrado, de los derivados sulfatados de pectina cítrica, de alto y bajo peso molecular. Ambos polisacáridos presentan actividad anticoagulante “in vitro”, aunque el derivado de pectina de bajo peso molecular ha resultado ser “in vivo” un agente antitrombótico más potente, inhibiendo totalmente la trombosis venosa con una dosis de 3,5 mg/kg de peso. Sorprendentemente, en contraste con la heparina, ambos derivados de la pectina son capaces de inhibir directamente la α -trombina y el factor Xa por un mecanismo independiente de la antitrombina III y/o el co-factor II de la heparina. Además el derivado de alto peso molecular presenta menor riesgo de sangrado que la heparina a dosis que resultan 100% efectivas frente a la trombosis venosa (45).

Entre las diversas investigaciones destinadas a estudiar los efectos biológicos de la pectina, Wang y colaboradores (46) han realizado estudios in vitro para probar la actividad inmunológica de pectina extraída de Centella asiática. Los resultados obtenidos sugieren que los restos carboxílicos de las cadenas laterales de pectina son los responsables de su actividad inmunológica.

Así mismo, se ha atribuido a la pectina un cierto efecto protector frente a la intoxicación con metales pesados. Así, Kohn (47) estudió la posible interacción producida entre los cationes Sr^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} y los grupos carboxílicos de diferentes fracciones de pectina.

Datos bibliográficos muestran que la administración de pectina en forma líquida podría mejorar los síntomas digestivos y respiratorios asociados al reflujo gastroesofágico (GER) que sufren los niños con parálisis cerebral. Así, Miyazawa y colaboradores (48) realizaron un estudio clínico en 18 niños con esta deficiencia neurológica para probar la eficacia de dos dietas, con diferentes concentraciones de pectina, sobre los síntomas causados por GER. Los resultados mostraron que el número de episodios de reflujo y vómitos por día, así como su duración, disminuyeron significativamente con la dieta que contenía mayor concentración de pectina, sugiriendo que la pectina líquida podría ser considerada como una terapia alternativa para el tratamiento de GER o como terapia adicional a la administración farmacológica. Estos resultados son prometedores ya que los fármacos convencionales son menos efectivos en este tipo de pacientes y en casos de síntomas persistentes se recurre a la cirugía antirreflujo, que a la vez presenta complicaciones y riesgos para el paciente

4. CONCLUSIONES

Todos los artículos recogidos en el presente trabajo de revisión demuestran ampliamente el gran potencial que tiene la pectina debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad y bajo coste como excipiente fundamental para modular la

liberación de fármacos, así como para conseguir la liberación específica de moléculas activas en la región del colon. Por otro lado, la modificación química de la pectina o su combinación con otros polímeros, produce hidrogeles que poseen excelentes cualidades para material biomédico o para conseguir la liberación de moléculas activas o células. Así también, éste polisacárido y sus derivados poseen características que permiten su aplicación terapéutica como coadyuvante en el tratamiento de diferentes patologías del digestivo, incluyendo entre ellas la diarrea persistente, el reflujo gastroesofágico y el cáncer de colon.

5. AGRADECIMIENTOS

Pseidy Luz Mamani Crispín, es beneficiaria de una beca predoctoral otorgada por el Ministerio de Asuntos Exteriores y Cooperación (AECID) de España.

6. REFERENCIAS

1. May, C. D. (1990). Industrial Pectins: Sources, Production and Applications. *Carbohydrate Polymers*, 12(1), 79-99.
2. Rolin, C. (1993). Pectin. In *Industrial gums* (3th Ed). New York: Academic Press.
3. Bourgeois, S., Gernet, M., Pradeau, D., Andremont, A., & Fattal, E. (2006). Evaluation of critical formulation parameters influencing the bioactivity of β -lactamases entrapped in pectin beads. *International Journal of Pharmaceutics*, 324(1), 2-9.
4. Sinha, V. R., & Kumria, R. (2001). Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 224(1-2), 19-38.
5. Vandamme, T. F., Lenourry, A., Charrueau, C., & Chaumeil, J.C. (2002). The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydrate Polymers*, 48(3), 219-231.
6. Sharma, R., & Ahuja, M. (2011). Thiolated pectin: Synthesis, characterization and evaluation as a mucoadhesive polymer. *Carbohydrate Polymers*, 85(3), 658-663.
7. Sriamornsak, P. (2003). Chemistry of pectin and its pharmaceutica uses: a review, *Silpakorn University International Journal* 3, 206-228.
8. Di Lorenzo, C., Williams, C. M., Hajnal, F., & Valenzuela, J. E. (1988). Pectin delays gastric emptying and increase satiety in obese subjects. *Gastroenterology*, 95(5), 1211-1215.
9. FDA, Pectin on Generally Recognized as Safe (GRAS), Alphabetical List of SCOGS Substances. <http://www.fda.gov/Food/FoodIngredientsPackaging/GenerallyRecognizedasSafeGRAS/GRASSubstancesSCOGSDatabase/ucm084104.htm> (consultado en junio de 2011).
10. Kubo, W., Konno, Y., Miyazaki, S., & Attwood, D. (2004). In situ gelling pectin formulations for oral sustained delivery of paracetamol. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 30(6), 593-599.
11. Kubo, W., Miyazaki, S., Dairaku, M., Togashi, M., Mikami, R., & Attwood, D. (2004). Oral sustained delivery of ambroxol from in-situ gelling pectin formulations. *International Journal of Pharmaceutics*, 271(1-2), 233-240.
12. Itoh, K., Yahaba, M., Takahashi, A., Tsuruya, R., Miyazaki, S., Dairaku, M., Togashi, M., Mikami, R., & Attwood, D. (2008). In situ gelling xyloglucan/pectin formulations for oral sustained drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 356(1-2), 95-101.

13. Liu, L., Fishman, M. L., Kost, J., & Hicks, K. B. (2003). Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route. *Biomaterials*, 24(19), 3333-3343.
14. Mishra, R. K., Datt, M., & Banthia, A. K. (2008). Synthesis and characterization of pectin/PVP hydrogel membranes for drug delivery system. *AAPS PharmSciTech*, 9(2), 395-403.
15. Mishra, R. K., Datt, M., Pal, K., & Banthia, A. K. (2008). Preparation and characterization of amidated pectin based hydrogels for drug delivery system. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 19(6), 2275-2280.
16. Katav, T., Liu, L., Traitel, T., Goldbart, R., Wolfson, M., & Kost, J. (2008) Modified pectin-based carrier for gene delivery: cellular barriers in gene delivery course. *Journal of Controlled Release*, 130(2), 183-191.
17. Munarin, F., Guerreiro, S. G., Grellier, M. A., Tanzi, M. C., Barbosa, M. A., Petrini, P., & Granja, P. L. (2011). Pectin-based injectable biomaterials for bone tissue engineering. *Biomacromolecules*, 12(3), 568-577.
18. Marti del Moral, A., Moreno-Aliaga, M.a J., & Martínez Hernández, A. (2003). Efecto de los prebióticos sobre el metabolismo lipídico. *Nutrición Hospitalaria*, XVIII (4), 181-188.
19. Rubinstein, A., Radai, R., Ezra, M., Pathak, S., & Rokem, J. S. (1993). In vitro evaluation of calcium pectinate: a potential colon-specific drug delivery carrier. *Pharmaceutical Research*, 10(2), 258-263.
20. Ashford, M., Fell, J., Attwood, D., Sharma, H., & Woodhead, P. (1993). An evaluation of pectin as a carrier for drug targeting to the colon. *Journal of Controlled Release*, 26(3), 213-220.
21. Rubinstein, A., & Radai, R. (1995). In vitro and in vivo analysis of colon specificity of calcium pectinate formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 41(5), 291-295.
22. Wakerly, Z., Fell, J. T., Attwood, D., & Parkins, D. A. (1996). In vitro evaluation of pectin-based colonic drug delivery systems. *International Journal of Pharmaceutics*, 129(1-2), 73-77.
23. Mura, P., Maestrelli F., Cirri, M., González-Rodríguez, M. L., & Rabasco Alvarez, A. M. (2003). Development of Enteric-coated Pectin-based Matrix Tablets for Colonic Delivery of Theophylline. *Journal of Drug Targeting*, 11(6), 365-371.
24. Das, S., & Ng, K. Y. (2010). Colon-specific delivery of resveratrol: Optimization of multi-particulate calcium-pectinate carrier. *International Journal of Pharmaceutics*, 385(1-2), 20-28.
25. Das, S., Chaudhury, A., & Ng, K. Y. (2011). Preparation and evaluation of zinc-pectin-chitosan composite particles for drug delivery to the colon: role of chitosan in modifying in vitro and in vivo drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 406(1-2), 11-20.
26. Dev, R. K., Bali, V., & Pathak, K. (2011). Novel microbially triggered colon specific delivery system of 5-Fluorouracil: Statistical optimization, in vitro, in vivo, cytotoxic and stability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, 411(1-2), 142-151.
27. Chaudhary, A., Tiwari, N., Jain, V., & Singh, R. (2011). Microporous bilayer osmotic tablet for colon-specific delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 78(1), 134-140.
28. Takeda, C., Takahashi, Y., Seto, I., Kawano, G., Takayama, K., Onishi, H., & Machida, Y. (2007). Influence of pectins on preparation characteristics of lactoferrin bioadhesive tablets. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin (Tokyo)*, 55(8), 1164-1168.
29. Wattanakorn, N., Asavapichayont, P., Nunthanid, J., Limmatvapirat, S., Sungthongjeen, S., Chantasart, D., & Sriamornsak, P. (2010). Pectin-based bioadhesive delivery of carbenoxolone sodium for aphthous ulcers in oral cavity. *AAPS PharmSciTech*, 11(2), 743-751.
30. Liu, L. S., Fishman, M. L., Hicks, K. B. & Kende, M. (2005). Drug Delivery Systems from Pectin Formulations. *Pecifichem Conference*, #166970, Honolulu, Hawaii, USA, December 15-20.

31. Liu, L. S., Fishman, M. L. & Hicks, K.B. (2005). Pectin, a polysaccharide for drug delivery systems. 8th US-Japan Symposium on Drug Delivery Systems, Maui, Hawaii, USA, December 19-22.
32. Liu, L. A., Fishman, M. L. & Hicks, K. B. (2007). Pectin in controlled drug delivery - a review. *Cellulose*, 14(1), 15-24.
33. Fallon, M., Gatti, A., Davies, A., Lux, E. A., Kumar, K., & Galvez, R., (2010). Fentanyl pectin nasal spray provides clinically meaningful pain relief and a more rapid onset of analgesia compared with immediate-release morphine sulphate in breakthrough cancer pain. *Palliative Med*; 24:S24. Abstract.
34. Davies, A., Sitte, T., Elsner, F., Reale, C., Espinosa, J., Brooks, D., & Fallon, M. (2011). Consistency of efficacy, patient acceptability, and nasal tolerability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulfate in breakthrough cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management*, 41(2), 358-66.
35. EMEA, the European public assessment report (EPAR) for PecFent on European Medicines Agency [web site.](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001164/human_med_001387.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true)
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001164/human_med_001387.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true (consultado en junio de 2011).
36. Kidd, P. (1996). A New Approach to Metastatic Cancer Prevention: Modified Citrus Pectin (MCP), A Unique Pectin that Blocks Cell Surface Lectins. *Alternative Medicine Review*, 1(1), 4-10.
37. Hayashi, A., Gillen, A. C., & Lott, J. R. (2000). Effects of Daily Oral Administration of Quercetin Chalcone and Modified Citrus Pectin on Implanted Colon-25 Tumor Growth in Balb-c Mice. *Alternative Medicine Review*, 5(6), 546-552.
38. Chen, H. L., Lin, Y. M., & Wang, Y. C. (2010). Comparative Effects of Cellulose and Soluble Fibers (Pectin, Konjac Glucomannan, Inulin) on Fecal Water Toxicity toward Caco-2 Cells, Fecal Bacteria Enzymes, Bile Acid, and Short-Chain Fatty Acids. *Journal Agricol Food and Chemistry*, 58(18), 10277-10281.
39. Deng, R. (2009). Food and Food Supplements with Hypocholesterolemic Effects. *Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture*, 1, 15-24.
40. Krzysika, M., Grajeta, H., Preschaa, A., & Weber, R. (2011). Effect of cellulose, pectin and chromium (III) on lipid and carbohydrate metabolism in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 25(2), 97-102.
41. Marounek, M., Volek, Z., Synytsya, A., & Copíková, J., (2007). Effect of pectin and amidated pectin on cholesterol homeostasis and cecal metabolism in rats fed a high-cholesterol diet. *Physiological Research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 56(4), 433-442.
42. Sánchez, D., Muguerza, B., Moulay, L., Hernández, R., Miguel, M., & Aleixandre, A. (2008). Highly methoxylated pectin improves insulin resistance and other cardiometabolic risk factors in Zucker fatty rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 56(10), 3574-3581.
43. Roth, J. A., Frankel, W. L., Zhang, W., Klurfeld, D. M., & Rombeau, J. L. (1995). Pectin improves colonic function in rat short bowel syndrome. *Journal of Surgical Research*, 58(2), 240-246.
44. Rabbani, G. H., Teka, T., Saha, S. K., Zaman, B., Majid, N., Khatun, M., Wahed, M. A., & Fuchs, G. J. (2004). Green banana and pectin improve small intestinal permeability and reduce fluid loss in Bangladeshi children with persistent diarrhea. *Digestive Diseases and Sciences* 49(3), 475-484.
45. Cipriani, T. R., Gracher, A. H., de Souza, L. M., Fonseca, R. J., Belmiro, C. L., Gorin, P. A., Sasaki, G. L., & Iacomini, M. (2009). Influence of molecular weight of chemically sulfated citrus pectin fractions on their antithrombotic and bleeding effects. *Thrombosis and Haemostasis*, 101(5), 860-866.
46. Wang, X. S., Liu, L., & Fang, J. N. (2005). Immunological activities and structure of pectin from *Centella asiatica*. *Carbohydrate Polymers*. 60(1), 95-101.

47. Kohn, R., (1982). Binding of toxic cations to pectin, its oligomeric fragments and plant tissues. *Carbohydrate Polymers*, 2, 273-275.
48. Miyazawa, R., Tomomasa, T., Kaneko, H., Arakawa, H., Shimizu, N., & Morikawa, A. (2008). Effects of pectin liquid on gastroesophageal reflux disease in children with cerebral palsy. *BMC Gastroenterology*, 16, 8-11.